

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕРКАПТОПУРИН, 50 мг, таблетки.

Международное непатентованное наименование

Mercaptopurine.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит действующее вещество меркаптопурин – 50 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе препарата: лактоза моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки светло-желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской. На поверхности таблеток допускаются неровности и вкрапления.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Меркаптопурин показан для лечения острого лимфолейкоза (ОЛЛ) и острого миелолейкоза (ОМЛ) у взрослых, подростков и детей (индукция ремиссии и поддерживающая терапия).

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему лечению данных заболеваний.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение лекарственным препаратом Меркаптопурин следует проводить под контролем квалифицированного специалиста, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.

Взрослые и дети

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг/кг массы тела в сутки или 50-75 мг/м² площади поверхности тела в сутки; в дальнейшем доза и продолжительность применения корректируется в зависимости от эффекта и состояния костномозгового кроветворения, характера и дозы других цитостатиков, назначаемых в сочетании с меркаптопурином в соответствии с используемым протоколом лечения.

Меркаптопурин рекомендуется принимать вечером (см. «Способ применения»).

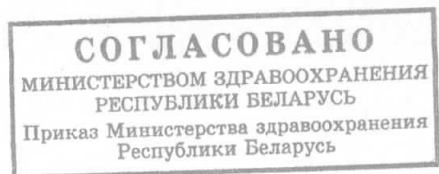
Дозу следует подбирать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента.

У детей с избыточной массой тела доза может быть близка к максимальной суточной дозе, поэтому рекомендуется тщательный мониторинг ответа на лечение (см. раздел 5.2).

Меркаптопурин применяли в различных схемах комбинированного лечения острого лейкоза.

Исследования, проведенные у детей с острым лимфобластным лейкозом, показали, что прием меркаптопурина вечером снижает риск рецидива по сравнению с утренним приемом.

0055Б-2017



Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста рекомендуется контролировать функцию печени и почек. В случае выявления печеночной или почечной недостаточности, дозу следует снизить.

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушением функции почек дозу следует снизить (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушением функции печени дозу следует снизить (см. раздел 5.2).

Взаимодействие с лекарственными препаратами

При одновременном применении аллопуринола, оксипуринола или тиопуринола дозу меркаптопурина уменьшают до 25% от стандартной дозы меркаптопурина, поскольку эти препараты снижают скорость метаболизма меркаптопурина. Следует избегать одновременного применения других ингибиторов ксантиноксидазы, таких как фебуксостат (см. раздел 4.5).

Режим дозирования у пациентов с врожденным дефицитом фермента тиопурин-S-метилтрансферазы (TPMT)

Пациенты с низкой/интермиттирующей активностью или с дефицитом фермента тиопурин-S-метилтрансферазы находятся в группе повышенного риска развития меркаптопуриновой токсичности при приеме обычных доз и, как правило, требуют значительного снижения дозы. Оптимальная начальная доза для пациентов с гомозиготным дефицитом не установлена. Большинство пациентов с гетерозиготным дефицитом TPMT могут переносить рекомендуемые дозы меркаптопурина, но некоторым может потребоваться снижение дозы (см. разделы 4.4, 5.2).

Режим дозирования у пациентов с вариантом NUDT15

Пациенты с унаследованной мутацией гена NUDT15 находятся в группе повышенного риска развития тяжелых токсических проявлений терапии меркаптопурином (см. раздел 4.4). Таким пациентам обычно требуется снижение дозы; особенно тем, которые являются гомозиготами по варианту NUDT15 (см. раздел 4.4). Генотипическое тестирование вариантов NUDT15 может быть рассмотрено до начала терапии меркаптопурином. Пациентам, принимающих меркаптопурин, необходимо проводить тщательный контроль показателей крови.

Способ применения

Внутрь.

Меркаптопурин можно принимать во время еды или натощак, но пациентам следует стандартизировать способ введения. Лекарственный препарат не следует принимать с молоком или молочными продуктами (см. раздел 4.5). Меркаптопурин следует принимать, по крайней мере, за 1 час до или через 2 часа после приема молока или молочных продуктов.

Фармакокинетика и эффективность меркаптопурина меняются в зависимости от времени суток. Исследования, проведенные у детей с острым лимфобластным лейкозом, показали, что прием меркаптопурина вечером снижает риск рецидива по сравнению с утренним приемом, поэтому суточную дозу рекомендуется принимать на ночь.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к меркаптопурину или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.

Одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки (см. раздел 4.5).

Ввиду серьезности показаний других абсолютных противопоказаний нет.

НД РБ
0055Б-2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Меркаптопурин должен применяться только под контролем врача, имеющего опыт применения цитотоксических препаратов.

Мониторинг лабораторных показателей

Поскольку меркаптопурин оказывает сильное миелосупрессивное действие, во время индукции ремиссии необходимо ежедневно выполнять развернутый анализ крови. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во время терапии.

Угнетение функции костного мозга

Применение меркаптопурина вызывает угнетение функции костного мозга и приводит к лейкопении, тромбоцитопении, реже – к анемии. Во время терапии следует проводить мониторинг гематологических параметров. Количество лейкоцитов и тромбоцитов продолжает снижаться после прекращения лечения, поэтому при первых признаках чрезмерного снижения количества лейкоцитов или тромбоцитов следует немедленно прекратить лечение. Угнетение функции костного мозга обратимо при своевременной отмене меркаптопурина.

Меркаптопурин также доступен в виде пероральной суспензии. Таблетки и пероральная суспензия меркаптопурина не являются биоэквивалентными с точки зрения пиковых концентраций в плазме, поэтому целесообразно усилить мониторинг лабораторных показателей крови пациента при смене лекарственной формы.

Иммуносупрессия

В период лечения меркаптопурином не рекомендуется проведение иммунизации с использованием вакцины, содержащей живые организмы. Введение живых вакцин пациентам с иммунодефицитом из-за применения химиотерапевтических препаратов может привести к развитию серьезных инфекций.

Пациентам в стадии ремиссии не следует вводить живые вакцины до тех пор, пока не будет установлено, что пациент способен ответить на вакцинацию. Интервал между окончанием химиотерапии и восстановлением способности пациента отвечать на введение вакцин зависит от интенсивности и типа лекарственных препаратов, вызывающих иммуносупрессию, основного заболевания и других факторов.

Не рекомендуется одновременное применение рибавирина и меркаптопурина. Рибавирин может снижать эффективность и усиливать токсичность меркаптопурина (см. раздел 4.5).

Во время индукции ремиссии при остром миелогенном лейкозе часто наблюдается развитие аплазии костного мозга, поэтому следует обеспечить возможность проведения соответствующей поддерживающей терапии и доступность соответствующего оборудования.

Может потребоваться снижение дозы меркаптопурина при одновременном назначении с препаратами, первичная или вторичная токсичность которых связана с миелосупрессией (см. раздел 4.5).

Гепатотоксичность

Меркаптопурин гепатотоксичен, поэтому во время терапии необходимо еженедельно контролировать показатели функции печени. Уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови являются наиболее важным прогностическим фактором для отмены препарата вследствие гепатотоксичности. У пациентов с существующими заболеваниями печени или пациентов, получающих другие потенциально гепатотоксические препараты, анализы рекомендуется проводить чаще. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно прекратить прием меркаптопурина в случае появления желтухи (см. раздел 4.8).

Нефротоксичность

Во время индукции ремиссии, когда происходит быстрый лизис клеток, следует контролировать уровень мочевой кислоты в крови и моче, поскольку существует

опасность развития гиперурикемии и/или гиперурикозурии с риском развития мочекишечной нефропатии. Гидратация и подщелачивание мочи могут снизить вероятность возможных осложнений в отношении почек.

Нарушение функции печени и/или почек

Следует соблюдать осторожность при назначении меркаптопурина пациентам с почечной недостаточностью и/или печеночной недостаточностью. У таких пациентов следует рассмотреть возможность снижения дозы, а также тщательно отслеживать гематологические показатели (см. разделы 4.2. и 5.2).

Панкреатит в нестандартной терапии пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Сообщалось, что панкреатит возникает с частотой от $\geq 1/100$ до $< 1/10$ (часто) у пациентов, получающих меркаптопурин для лечения воспалительного заболевания кишечника (неутвержденное показание).

Мутагенность и канцерогенность

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, в том числе терапию меркаптопурином, подвержены повышенному риску развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, особенно рака кожи (меланомы и немеланомные виды рака), сарком (саркома Капоши и другие виды сарком) и рака шейки матки *in situ*. Повышенный риск, вероятно, связан со степенью и длительностью иммуносупрессии. Сообщалось, что отмена иммуносупрессивных препаратов может способствовать частичной регрессии лимфопролиферативных заболеваний.

Режим лечения, включающий несколько иммуносупрессивных препаратов (в том числе тиопуринов), следует назначать с осторожностью, так как это может привести к лимфопролиферативным заболеваниям, в т.ч. с летальным исходом. Одновременное назначение нескольких иммуносупрессивных препаратов увеличивает риск лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ).

Увеличение числа хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови наблюдалось у пациентов с лейкозом, у пациента с гипернефромой, принимавшего меркаптопурин в неуточненной дозе, и у пациентов с хроническими заболеваниями почек, принимавших меркаптопурин в дозе 0,4-1,0 мг/кг/сут.

Поскольку меркаптопурин действует на клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), он является потенциально канцерогенным, и следует учитывать теоретический риск канцерогенного действия при таком лечении.

Было описано два случая развития острого миелолейкоза у пациентов, принимавших меркаптопурин в комбинации с другими препаратами по поводу заболеваний незлокачественного происхождения.

Сообщалось об одном случае, когда пациент лечился от гангренозной пиодермии меркаптопурином и в дальнейшем у него развился острый миелолейкоз, но неизвестно, является ли это следствием естественного течения заболевания, или меркаптопурин стал причиной развития заболевания.

У пациента с болезнью Ходжкина, принимавшего меркаптопурин в сочетании с несколькими другими цитотоксическими препаратами, развился острый миелолейкоз.

Описан случай развития у пациента хронического миелолейкоза через 12,5 лет после терапии меркаптопурином по поводу миастении гравис.

Сообщалось о случаях гепатоселезеночной Т-клеточной лимфомы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (неутвержденные показания) при терапии азатиоприном (пролекарство меркаптопурина) или меркаптопурином как в комбинации с анти-ФНО препаратами, так и без них. Этот редкий тип Т-клеточной лимфомы имеет агрессивное течение и обычно приводит к летальному исходу

(см. раздел 4.8).

Синдром активации макрофагов

Синдром активации макрофагов (САМ) является угрожающим для жизни заболеванием, которое может развиваться у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, особенно с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (неутвержденное показание), которые могут иметь повышенную чувствительность к меркаптопурину. В случае выявления или подозрения на наличие САМ следует как можно раньше начать соответствующее лечение, а прием меркаптопурина следует отменить. Необходимо внимательно отнестись к симптомам инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барр или цитомегаловирусом (ЦМВ), поскольку они являются пусковым процессом в развитии САМ.

Инфекции

У пациентов, принимавших меркаптопурин отдельно или в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами, в том числе кортикостероидами, отмечена повышенная чувствительность к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям, включая тяжелые или атипичные инфекции, а также реактивация вирусных инфекций. Течение инфекций и осложнения у этих пациентов могут быть более тяжелыми, чем у тех, кто не получал лечения.

Перед началом лечения следует учитывать предшествующий контакт с вирусом ветряной оспы или инфицирование вирусом ветряной оспы. При необходимости следует принимать во внимание местные рекомендации по надлежащему лечению данных заболеваний, включая профилактическое лечение. Перед началом лечения следует рассмотреть вопрос о назначении серологических тестов на вирус гепатита В. Если серологические тесты оказались положительными, следует учитывать местные рекомендации по надлежащему лечению данных заболеваний, включая профилактическое лечение. Описаны случаи нейтропенического сепсиса у пациентов с ОЛЛ, принимавших меркаптопурин.

При развитии у пациента инфекции во время лечения меркаптопурином необходимо провести соответствующую терапию, включающую противомикробную терапию и поддерживающее лечение.

Пациенты с вариантом NUDT15

Пациенты с унаследованной мутацией гена NUDT15 находятся в группе повышенного риска развития симптомов тяжелой токсичности, таких как ранняя лейкопения и алоpecia, при терапии обычными дозами тиопурина. Таким пациентам обычно требуется снижение дозы, особенно пациентам с гомозиготным вариантом NUDT15 (см. раздел 4.2). Частота NUDT15 c.415C> T имеет этническую вариабельность: около 10% в Восточной Азии, 4% в Латинской Америке, 4% в Испании, 0,2% в Европе и 0% в Африке. Во время лечения необходимо тщательно контролировать гематологические показатели.

Дети

Случаи симптоматической гипогликемии описаны у принимавших меркаптопурин детей с ОЛЛ, (см. раздел 4.8), чаще в возрасте младше 6 лет или с низким индексом массы тела.

Взаимодействия

Ингибиторы ксантиноксидазы

При одновременном применении с ингибиторами ксантиноксидазы, например, с аллопуринолом, оксипуринолом или тиопуринолом, следует уменьшить дозу меркаптопурина в 4 раза, так как аллопуринол снижает скорость катаболизма меркаптопурина (см. разделы 4.2 и 4.5).

Антикоагулянты

При совместном приеме пероральных антикоагулянтов с меркаптопурином

рекомендуется усилить мониторинг МНО (международное нормализованное отношение) (см. раздел 4.5).

Дефицит ТРМТ

Пациенты с врожденным дефицитом фермента тиопурин-S-метилтрансферазы (ТРМТ) в большей степени подвержены быстрому развитию миелосупрессии после назначения меркаптопурина. При одновременном приеме лекарственных препаратов, ингибирующих тиопурин-S-метилтрансферазы, таких как олсалазин, месалазин, сульфасалазин, тяжелая миелосупрессия может усиливаться. Возможна взаимосвязь между сниженной активностью фермента ТРМТ и развитием вторичной лейкемии и миелодисплазии у пациентов, получающих меркаптопурин в комбинации с другими цитотоксическими препаратами (см. раздел 4.8).

Около 0,3% (1:300) пациентов имеют низкую или отсутствующую активность этого фермента. Около 10% пациентов имеют низкую или промежуточную активность ТРМТ и 90% имеют нормальную активность ТРМТ. Высокую активность ТРМТ имеют около 2% пациентов. Некоторые лаборатории имеют соответствующее оборудование для контроля активности фермента ТРМТ, однако такие тесты не всегда определяли пациентов с повышенным риском развития тяжелой токсичности при лечении меркаптопурином. Во время лечения необходимо тщательно отслеживать гематологические показатели.

Перекрестная резистентность

Наблюдается перекрестная резистентность между меркаптопурином и тиогуанином.

Гиперчувствительность

Пациентам с подозрением на наличие ранее реакции гиперчувствительности на меркаптопурин не рекомендуется применять его предшественник – азатиоприн, за исключением тех случаев, когда аллергологические тесты у пациента подтвердили гиперчувствительность к меркаптопурину, но были отрицательны в отношении азатиоприна. Поскольку азатиоприн является пролекарством меркаптопурина, пациентам с имевшимися ранее реакциями гиперчувствительности к азатиоприну в анамнезе необходимо провести исследования на гиперчувствительность к меркаптопурину до начала лечения.

Синдром Леша-Нихана

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что ни меркаптопурин, ни его предшественник азатиоприн не эффективны у пациентов с дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (синдром Леша-Нихана). В связи с ограниченными данными применение меркаптопурина или азатиоприна у пациентов с синдромом Леша-Нихана не рекомендуется.

Ультрафиолетовое облучение

У пациентов, принимавших меркаптопурин, наблюдалась повышенная чувствительность к солнечному свету. Воздействие солнечного света и УФ-излучения следует ограничить. Пациентам следует рекомендовать носить защитную одежду и использовать косметические средства с высоким фактором защиты от УФ.

Вспомогательные вещества

Меркаптопурин содержит лактозу. Пациентам с непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует применять данный препарат.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Прием меркаптопурина с пищей может незначительно уменьшить системное

воздействие лекарственного препарата. Меркаптопурин можно принимать во время еды или натощак, но пациентам следует стандартизировать способ приема, чтобы избежать большой вариабельности воздействия. Препарат не следует принимать с молоком или молочными продуктами, поскольку они содержат ксантиноксидазу, фермент, который метаболизирует меркаптопурин, что может привести к снижению концентрации меркаптопурина в плазме крови.

Влияние меркаптопурина на другие лекарственные препараты

Одновременное введение вакцины против желтой лихорадки противопоказано из-за риска летального исхода у пациентов с ослабленным иммунитетом (см. раздел 4.3).

Вакцинация другими вакцинами, содержащими живые организмы, пациентам с иммунодефицитом не рекомендована (см. раздел 4.4).

Антикоагулянты

Сообщалось об ингибировании антикоагулянтного эффекта варфарина и аценокумарола при одновременном применении с меркаптопурином, из-за чего могут потребоваться более высокие дозы антикоагулянта. Рекомендуется мониторинг МНО при одновременном применении антикоагулянтов и меркаптопурина.

Противоэпилептические препараты

Цитотоксические агенты могут снижать всасывание фенитоина в кишечнике. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня фенитоина в сыворотке крови. Ожидается, что уровни других противоэпилептических лекарственных препаратов также могут быть изменены. Во время лечения меркаптопурином следует тщательно контролировать уровни противоэпилептических препаратов в сыворотке, при необходимости корректируя дозу.

Влияние других лекарственных препаратов на меркаптопурин

Аллопуринол/оксипуринол/тиопуринол и другие ингибиторы ксантиноксидазы

Аллопуринол, оксипуринол и тиопуринол ингибируют активность ксантиноксидазы, что приводит к подавлению процесса преобразования биологически активной 6-тиоинозиновой кислоты в биологически неактивную 6-тиомочевую кислоту. При одновременном применении аллопуринола, оксипуринола и/или тиопуринола дозу меркаптопурина следует уменьшить в 4 раза от стандартной дозы меркаптопурина (см. раздел 4.2).

Другие ингибиторы ксантиноксидазы, например, фебуксостат, могут снижать метаболизм меркаптопурина. Не рекомендуется одновременное применение этих препаратов, поскольку данных для адекватной корректировки дозы меркаптопурина недостаточно.

Аминосалицилаты

Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, показывают, что производные аминсалицилата (например, олсалазин, месалазин или сульфасалазин) ингибируют фермент TPMT, поэтому при одновременном применении с производными аминсалицилата целесообразно рассмотреть вопрос об уменьшении дозы меркаптопурина (см. раздел 4.4).

Миелосупрессивные препараты

При совместном применении меркаптопурина с миелосупрессивными препаратами следует соблюдать осторожность; может потребоваться снижение дозы на основании гематологического мониторинга (см. раздел 4.4).

Метотрексат

Применение метотрексата в дозе 20 мг/м² перорально приводило к увеличению AUC меркаптопурина примерно на 31%, тогда как применение метотрексата в дозе 2 или 5 г/м² внутривенно увеличивало AUC меркаптопурина на 69 и 93% соответственно. При совместном применении меркаптопурина с высокими дозами метотрексата дозу следует корректировать и тщательно контролировать количество лейкоцитов.

Инфликсимаб

Наблюдались взаимодействия между азатиоприном, пролекарством меркаптопурина, и инфликсимабом. У пациентов, постоянно получающих азатиоприн, отмечалось транзиторное повышение уровня 6-ТГН (6-тиогуаниновый нуклеотид, активный метаболит азатиоприна) и снижение количества лейкоцитов в первые недели после инфузии инфликсимаба, которое возвращалось к прежнему уровню через 3 месяца, поэтому при совместном применении меркаптопурина и инфликсимаба необходим тщательный мониторинг гематологических параметров.

Рибавирин

Рибавирин ингибирует фермент инозинмонофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ), что приводит к снижению продукции активного нуклеотида 6-тиогуанина. Сообщалось о развитии тяжелой миелосупрессии на фоне одновременного применения пролекарства меркаптопурина и рибавирина; в связи с этим одновременное применение рибавирина и меркаптопурина не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Доказательства тератогенного действия меркаптопурина у человека неоднозначны. Любому из партнеров необходимо использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум трех месяцев после приема последней дозы меркаптопурина. В исследованиях на животных было отмечено эмбриотоксическое и эмбриолетальное действие препарата (см. раздел 5.3).

Беременность

Меркаптопурин не следует назначать беременным женщинам или женщинам, которые могут быть беременны, без тщательной оценки ожидаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

Было показано, что происходит значимая трансплацентарная и трансамниотическая передача меркаптопурина и его метаболитов от матери к плоду.

Описаны случаи преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела у женщин, получавших 6-меркаптопурин. Сообщалось о случаях спонтанных абортов и врожденных пороков у детей после приема меркаптопурина матерью либо отцом. Сообщалось о рождении детей с множественными врожденными аномалиями после применения меркаптопурина в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами беременными женщинами.

Согласно данным более позднего эпидемиологического отчета, повышенный риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении в срок или врожденных аномалий у новорожденных при применении матерями меркаптопурина в период беременности, отсутствует.

Рекомендуется проводить обследования на предмет нарушений гематологической и иммунной системы у новорожденных после применения меркаптопурина матерями в период беременности.

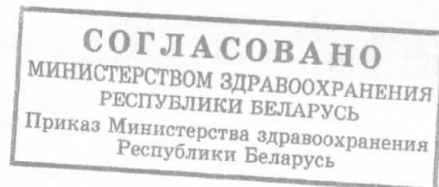
Лактация

Меркаптопурин был обнаружен в молозиве и грудном молоке женщин, получавших лечение азатиоприном (пролекарством меркаптопурина), поэтому при применении меркаптопурина женщинам не следует кормить ребенка грудью.

Фертильность

Влияние меркаптопурина на фертильность человека изучено недостаточно. Сообщалось о рождении здоровых детей у мужчин и женщин, принимавших меркаптопурин в детском или в подростковом возрасте. Сообщалось о случаях транзиторной олигоспермии после применения меркаптопурина в сочетании с кортикостероидами.

НД ВБ
0055Б-2017



Возможные риски при приеме матерью

После лечения меркаптопурином в виде однокомпонентной химиотерапии у женщин рождались здоровые дети, особенно когда лечение проводили до зачатия или после первого триместра. Описаны случаи спонтанных выкидышей и преждевременных родов у женщин, получавших препарат. Сообщалось о рождении детей с множественными врожденными аномалиями после применения меркаптопурина в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами беременными женщинами.

Возможные риски при приеме отцом

Сообщалось о случаях спонтанных аборт и врожденных аномалий у детей после применения отцом меркаптопурина.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нет данных о влиянии меркаптопурина на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Исходя из фармакологических свойств препарата, нельзя предусмотреть возможность влияния на скорость психомоторных реакций этого препарата.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Для точного определения частоты нежелательных реакций при применении меркаптопурина не хватает современных клинических данных. Приведенные ниже категории частоты нежелательных реакций на лекарственные препараты являются оценочными: для большинства реакций подходящие данные для расчета частоты отсутствуют. Нежелательные реакции могут различаться по частоте возникновения в зависимости от полученной дозы, а также применения в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Основной нежелательной реакцией при лечении меркаптопурином является угнетение костного мозга, приводящее к лейкопении и тромбоцитопении.

Таблица нежелательных реакций

В таблице указаны нежелательные реакции внутри каждого системно-органный класса в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения.

Нежелательные реакции классифицированы по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Системно-органные классы	Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	бактериальные и вирусные инфекции; инфекции, связанные с нейтропенией	Нечасто
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	новообразования, включая лимфопролиферативные расстройства, рак кожи (меланома и другие виды), саркомы (Капоши и другие виды сарком) и рак шейки матки <i>in situ</i> (см. раздел 4.4)	Редко
	вторичные лейкоз и миелодисплазия	Очень редко
	печеночно-селезеночная Т-клеточная лимфома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) (неутвержденное показание) при применении в комбинации с анти-ФНО препаратами (см. раздел 4.4)	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической</i>	угнетение костного мозга; лейкопения и тромбоцитопения	Очень часто
	анемия	Часто

НД РБ
00556-2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

<i>системы</i>		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	реакции гиперчувствительности с такими проявлениями как артралгия, кожная сыпь, медикаментозная лихорадка	Нечасто
	реакции гиперчувствительности с такими проявлениями как отек лица	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	анорексия	Часто
	гипогликемия#	Частота неизвестна
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	тошнота, рвота, диарея, панкреатит у пациентов с ВЗК (неутвержденное показание), стоматит	Часто
	изъязвления слизистой оболочки полости рта; панкреатит (при зарегистрированных показаниях)	Редко
	изъязвления слизистой оболочки кишечника	Очень редко
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	застой желчи, гепатотоксичность	Часто
	некроз печеночных клеток	Нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	алопеция	Редко
	фоточувствительность	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	транзиторная олигоспермия	Редко
# детская популяция		

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Меркаптопурин гепатотоксичен как для животных, так и для людей. По гистологическим данным у людей наблюдались некроз печеночных клеток и застой желчи.

Частота гепатотоксичности значительно варьирует. Гепатотоксичность может развиваться при применении любой дозы, но чаще возникает при превышении рекомендуемых доз (2,5 мг/кг массы тела или 75 мг/м² в сутки).

Наблюдение за показателями функции печени позволяет выявить токсическое воздействие препарата на ранних стадиях. Уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови являются наиболее важным прогностическим фактором для отмены препарата вследствие гепатотоксичности. При своевременном прекращении приема меркаптопурина явления гепатотоксичности являются обратимыми, но есть сообщения о летальном повреждении печени.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

Желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, рвоту, диарею, а также анорексию, могут быть ранними признаками передозировки. Главным токсическим эффектом является действие на костный мозг, что приводит к миелосупрессии. Гематологическая токсичность больше выражена при хронической передозировке, чем при однократном приеме большой дозы препарата. Также могут наблюдаться нарушения функции печени и желудочно-кишечного тракта. Риск передозировки повышается при одновременном применении ингибиторов ксантиноксидазы с меркаптопурином (см. раздел 4.5).

Лечение

Поскольку антидот для препарата неизвестен, следует тщательно контролировать параметры крови и проводить соответствующую поддерживающую терапию, при необходимости – переливание крови. Активные методы (такие как применение активированного угля) в случае передозировки меркаптопурина могут быть эффективными только в пределах 60 минут после приема препарата.

Дальнейшее лечение случаев передозировки должно основываться на клинических показаниях или рекомендациях государственного токсикологического центра (при наличии).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства. Антиметаболиты.
Аналоги пуринов.

Код АТХ: L01BB02.

Механизм действия

Меркаптопурин является сульфгидрильным аналогом пуриновых оснований гипоксантина, действуя как цитотоксический антиметаболит. Моногидрат меркаптопурина-неактивное пролекарство, является конкурентным антагонистом пуриновых оснований, для проявления цитотоксичности нуждаются в поглощении клетками и внутриклеточном анаболизме до нуклеотидов тиогуанина (НТГ). НТГ и другие метаболиты (например, рибонуклеотиды 6-метилмеркаптопурина) нарушают синтез пурина *de novo* и взаимопревращения пуриновых нуклеотидов. НТГ также встраиваются в нуклеиновые кислоты, что играет свою роль в цитотоксических эффектах препарата.

Цитотоксический эффект меркаптопурина может быть связан с уровнем производных меркаптопурина нуклеотидов тиогуанина в эритроцитах, но не с концентрацией меркаптопурина в плазме крови.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Всасывание

Биодоступность меркаптопурина при пероральном приеме демонстрирует значительную межиндивидуальную вариабельность. Биодоступность после перорального приема в дозе 75 мг/м² поверхности тела у семи детей составляла в среднем 16% принятой дозы (при колебаниях в пределах от 5% до 37%). Возможно, колебания биодоступности объясняются метаболизмом значительной части меркаптопурина во время предсистемного метаболизма в печени.

После перорального приема меркаптопурина в дозе 75 мг/м^2 поверхности тела у 14 детей с острым лимфобластным лейкозом C_{max} составлял $0,89 \text{ мМ}$ (диапазон $0,29\text{--}1,82 \text{ мМ}$), а T_{max} – 2,2 часа (диапазон $0,5\text{--}4 \text{ ч}$). Средняя относительная биодоступность меркаптопурина была примерно на 26% ниже после приема с пищей и молоком по сравнению с приемом натощак после ночи. Меркаптопурин нестабилен в молоке из-за наличия ксантиноксидазы (распад 30% в течение 30 минут) (см. раздел 4.2).

5.2.2 Распределение

В незначительном количестве обнаруживается в спинномозговой жидкости (СМЖ) после внутривенного или перорального введения (соотношение СМЖ: плазма крови составляет от 0,05 до 0,27). Концентрации в СМЖ после интратекального введения оказываются выше.

5.2.3 Метаболизм

Меркаптопурин моногидрат интенсивно метаболизируется многоступенчатыми путями с образованием активных и неактивных метаболитов, при этом ни один фермент не доминирует в этом процессе. Из-за сложного метаболизма ингибирование одного отдельного фермента не может объяснить все случаи недостаточной эффективности лечения и/или выраженной миелосупрессии. Доминирующими ферментами, которые отвечают за метаболизм меркаптопурина или его метаболитов, являются: полиморфный фермент тиопурин-S-метилтрансферазы (TPMT), ксантиноксидаза, инозинмонофосфатдегидрогеназа (ИМФДГ) и гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансфераза (ГФРТ). Дополнительно в формировании активных и неактивных метаболитов участвуют такие ферменты: гуанозинмонофосфатсинтетаза (ГМФС, которая образует НТГ) и инозинтрифосфатпирофосфатаза (ИТПаза). Определенные данные свидетельствуют, что полиморфизмы в генах, кодирующих системы различных ферментов, участвующих в метаболизме меркаптопурина, могут предсказать нежелательные реакции на терапию меркаптопурином. Например, лица с дефицитом TPMT находятся в группе повышенного риска развития токсичности из-за высоких концентраций нуклеотидов тиогуанина (см. раздел 4.4).

5.2.4 Выведение

В исследовании с участием 22 взрослых пациентов средний клиренс и период полувыведения меркаптопурина после внутривенного введения составлял 864 мл/мин/м^2 и 0,9 часа соответственно. Средний почечный клиренс у 16 из этих пациентов составлял 191 мл/мин/м^2 . После внутривенного введения лишь около 20% полученной дозы выводилось с мочой в неизменном виде. В исследовании с участием 7 детей средний клиренс и период полувыведения меркаптопурина после внутривенной инфузии составлял $719 (\pm 610) \text{ мл/мин/м}^2$ и $0,9 (\pm 0,3) \text{ ч}$ соответственно.

5.2.5 Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Специальные исследования применения меркаптопурина пациентами пожилого возраста не проводились (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Исследование пролекарства меркаптопурина не выявили разницы в фармакокинетике меркаптопурина у пациентов с уремией по сравнению с пациентами после трансплантации почки. Поскольку данных об активных метаболитах меркаптопурина при нарушении функции почек известно немного, пациентам с нарушением функции почек рекомендуется снизить дозу (см. раздел 4.2).

Меркаптопурин и/или его метаболиты выводятся во время гемодиализа: около 45% метаболитов с радиоактивной меткой выводятся в течение 8 часов во время диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Исследование пролекарства меркаптопурина проводилось в трех группах пациентов: после трансплантации почки: без нарушения функции печени, с нарушением функции

печени (но без цирроза) и с нарушением функции печени и циррозом. Исследование показало, что экспозиция меркаптопурина была в 1,6 раза выше у пациентов с нарушением функции печени (но без цирроза) и в 6 раз выше у пациентов с нарушением функции печени и циррозом по сравнению с пациентами без заболеваний печени (см. раздел 4.2).

Дети с избыточной массой тела

В клиническом исследовании, проведенном в Соединенных Штатах, 18 детей (от 3 до 14 лет) были разделены на две группы в зависимости от соотношения массы тела и роста (выше или ниже 75 перцентиля). Каждый ребенок получал поддерживающее лечение меркаптопурином в дозе, рассчитанной на основе площади поверхности тела. Медиана AUC меркаптопурина (0- ∞) в группе детей выше 75-го перцентиля была в 2,4 раза ниже, чем в группе ниже 75-го перцентиля.

5.3 Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

Меркаптопурин, как и другие антиметаболиты, является потенциально мутагенным для человека, сообщалось о повреждении хромосом в исследованиях *in vitro* и *in vivo* у мышей, крыс и человека.

Канцерогенез

Следует учитывать теоретический риск канцерогенеза ввиду действия меркаптопурина на клеточную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) при лечении.

Тератогенность

Меркаптопурин вызывает эмбриолетальность и тяжелые тератогенные эффекты у мышей, крыс, хомяков и кроликов в дозах, нетоксичных для матери. У всех видов степень эмбриотоксичности и тип пороков развития зависят от дозы и сроков беременности на момент введения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат, натрия крахмалгликолят тип А, кальция стеарат, картофельный крахмал.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

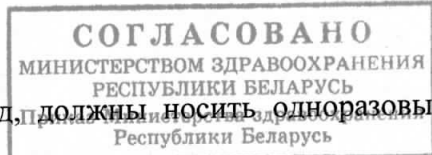
По 10 таблеток в ячейковой контурной упаковке (блистере) из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 1 или 5 блистеров вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Упаковка для стационаров: 100 блистеров с листком-вкладышем в коробке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями обращения с цитотоксическими препаратами.

Необходимо мыть руки до и после применения меркаптопурина. Чтобы снизить риск



воздействия, родители и лица, осуществляющие уход, должны носить одноразовые перчатки при работе с препаратом.

Следует избегать попадания меркаптопурина на кожу или слизистые оболочки. При попадании на кожу или слизистые оболочки, следует немедленно тщательно промыть место водой с мылом.

Беременные, планирующие беременность или кормящие грудью женщины не должны принимать Меркаптопурин (см. раздел 4.6).

Родителям/опекунам и пациентам следует рекомендовать хранить Меркаптопурин в недоступном для детей месте, желательно в запертом шкафу. Случайное проглатывание может быть смертельным для детей.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 30.10.1996 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА